Die tierexperimentellen Beiträge zur Kenntnis der Herpessepsis des Menschen

Gerhard Peter Michels

1962

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

Die tierexperimentellen Beiträge zur Kenntnis der Herpessepsis des Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Peter Michels
aus Saarbrücken

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstraße 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Th. NASEMANN
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. MARCHIONINI
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. STATISTISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄMATOGENEN INFEKTIONEN MIT DEM HERPES SIMPLEX-VIRUS BEIM MENSCHEN

I. DIE HERPESSEPSIS
1. Klinische Symptomatologie
2. Pathologische Anatomie und Histologie
3. Das Erkrankungsalter
4. Virusnachweis und Antikörperbestimmung
5. Besonderheiten der Neugeborenen-Sepsis

II. DIE HERPESENCEPHALITIS
1. Die tödliche u. die nicht tödl. Enceph.
2. Das Erkrankungsalter
3. Der Virusnachweis
4. Der Antikörpernachweis

C. TIEREXPERIMENTELLE ERGEBNISSE ÜBER DIE AUSSAAT DES HERPES SIMPLEX-VIRUS

I. URSACHEN DER SEPTISCHEN AUSBREITUNG DES HERPES SIMPLEX-VIRUS
1. Der Antikörpermangel
2. Der Stress
3. Die Individualaffinität des Herpes Simplex-Virus

II. DIE ORGANOTROPIE DER VIREN
1. Die Zellspezifität-Organotropie-Pantropie
2. Die Neurotropie
3. Das Wesen der Organotropie

III. DIE VIRUSAUSBREITUNG IM ORGANISMUS
1. Die Ausbreitung von Zelle zu Zelle
2. Der Virustransport in Wanderzellen
3. Transport der Virusendotoxine
4. Die Virusausbreitung auf dem Nervenweg
5. Die Virusausbreitung durch die Gewebsflüssigkeit
6. Die Virusausbreitung im Liquor
7. Die hämatogene Ausbreitung des Herpesvirus

IV. DIE EINTRITTSPFORTE
1. Die Haut
2. Die Schleimhaut

3. Die Placenta

D. DIE HERPES SIMPLEX-EMBRYOPATHIE

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

G. LEBENSLAUF

A. EINLEITUNG

Seit G. M. HASS 1935 die erste Sepsis durch das Virus des Herpes simplex beschrieb, zeigte sich im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte durch die Mitteilungen anderer Autoren über ähnliche Erkrankungsfälle, daß dieser Virussepsis ein recht konstanter Symptomenkomplex eigen ist. Im gleichen Zeitraum wurde eine zweite Erkrankung durch hämatogene Aussaat des Herpes-Virus beschrieben: die Herpes simplex-Encephalitis.

Im kürzeren Teil dieser Arbeit soll durch statistische Untersuchungen die Häufigkeit der Symptome und Befunde beider Erkrankungen aufgezeigt werden, um daraus die für den zweiten Teil notwendigen Fragestellungen zu gewinnen.

Im zweiten Teil, dem eigentlichen Hauptteil dieser Arbeit, wird über tierexperimentelle Ergebnisse berichtet, bei denen eine hämatogene Aussaat durch das Herpes simplex-Virus gefunden wurde. Gleichzeitig soll versucht werden, einige der im ersten Teil aufgeworfenen Fragen zu beantworten.

B. STATISTISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄMATOGENE INFEKTION MIT DEM HERPES-SIMPLEX-VIRUS BEIM MENSCHEN

Für die beiden klinischen Erkrankungen ist eine ausführliche statistische Übersicht in je einer Tabelle aufgeführt worden. Der diese Tabellen erläuternde Text beschränkt sich jedoch auf die Darstellung der Beziehung einzelner Befunde zur hämatogenen Aussaat des Herpesvirus. Die Mehrzahl der Befunde wird daher nicht im Text abgehandelt, da sie von I. WERNER (1961) für die Herpessepsis und von H. PETTE (1959) für die Herpesencephalitis bereits sehr ausführlich beschrieben worden sind.

Ausnahmen von dieser Konzeption werden nur in jenen wenigen Fällen gemacht, in denen sich die Befunde seit der Veröffentlichung der eben genannten Autoren durch das inzwischen größere statistische Material wesentlich geändert haben.

I. DIE HERPESSEPSIS

Die Gesamtzahl der uns bekannt gewordenen Fälle beträgt 56. Da die 3 von I. JACK und J. W. PERRY (1959) beschriebenen Fälle auch durch Fernleihe nicht zu erreichen waren, vermindert sich die Zahl der hier ausgewerteten Fälle auf 53. Darin sind auch die von D. McKENZIE (1961) beschriebenen 16 Autopsiebefunde enthalten. Da von letzteren fast keine klinischen Angaben gemacht wurden, werden sie in manchen Statistiken nicht berücksichtigt.

1. Klinischen Symptomatologie

Zahl der Fälle		37
Haut:	Herpesbläschen	17
	Hämorrhagien	4
	Exanthem	2
	Erythem	2
	Eczema herpeticatum Kaposi	1
Schleimhaut:	Stomatitis aphthosa	4
	Oropharynxulcera	6
	Conjunctivaschwellung	2
Leber:	Ikterus	17
	Schwellung	18
Lunge + Kreislauf:	Dyspnoe	14
	Cyanose	10
	Ödeme	1
Neurologische Zeichen:	Krämpfe	7
	Opisthotonus	2
	Meningismus	2
Nebennieren-Insuffizienz:		1
Ernährungsstörung:	Dehydratation	2
	Dystrophie	2
	Kachexie (vergleiche jedoch S. 9)	1
Todesfälle:		34
Defektheilungen:		1
Heilungen:		2

Wie aus der Anzahl der ausgewerteten Fälle zu ersehen ist, sind die Befunde von D. McKENZIE (1961) nicht berücksichtigt. Die einzige bedeutungsvolle Änderung im klinischen Befund gegenüber der Arbeit von I. WERNER (1961) ist die Mitteilung zweier Heilungen bei einem 4-jährigen Kind und einem 37-jährigen Mann. Es wird hierdurch die Frage aufgeworfen, ob es ausserhalb des Neugeborenenalters nicht eine weitere Form der Herpessepsis gibt mit anderer Symptomatologie, möglicherweise in Analogie zu der auch im Erwachsenenalter auftretenden Herpesencephalitis, der anderen hämatogenen Herpeserkrankung.

2.Pathologische Anatomie und Histologie

Es sind in nachstehender Übersicht alle pathologischen Befunde aufgeführt, auch solche nicht herpetischen Ursprungs. Dabei ist auffallend, dass letztere nur in geringer Zahl beobachtet wurden. Diese Statistik wurde aufgenommen, weil sie in der Arbeit von I. WERNER (1961) nicht enthalten ist. Zudem ist die Anzahl der Fälle durch die Mitteilung der Fälle von D. McKENZIE so gross geworden, dass sich erstmalig einigermassen aussagefähige Prozentzahlen angeben lassen.

Zahl der Fälle		53	=	100 %
Leber		47	=	89 %
KEK (=Kerneinschlusskörperchen)	46			
1-5 mm Nekrosen	41			
ausgedehnte Nekrosen	2			
Nebenniere		30	=	57 %
KEK	28			
1-5 mm Nekrosen	28			
davon alleiniger Befall der Nebennierenrinde:		11	=	21 %
KEK	9			
1-5 mm Nekrosen	9			
Ösophagus		17	=	30 %
KEK	11			
1-5 mm Nekrosen	4			
Entzündliche Veränderungen	11			
Lunge		14	=	26 %
KEK	7			
1-5 mm Nekrosen	5			
Bronchopneumonie	5			
Ödematöses Gewebe	2			
Milz		13	=	25 %
KEK	11			
1-5 mm Nekrosen	11			
Gehirn		12	=	23 %
KEK	5			
1-5 mm Nekrosen	6			
Ödematöses Gewebe	4			
Entzündliche Veränderungen	2			
Gliosis	1			
Myokard		5	=	9 %
KEK	3			
1-5 mm Nekrosen	3			
Entzündliche Veränderungen	1			
Ödematöses Gewebe	1			
Lymphknoten		3	=	6 %
KEK	1			
1-5 mm Nekrosen	3			
Knochenmark		4	=	8 %
KEK	2			
1-5 mm Nekrosen	4			
Zwerchfell - 1-5 mm Nekrosen		1	=	2 %
Trachea - KEK		1	=	2 %
Darm - KEK		1	=	2 %

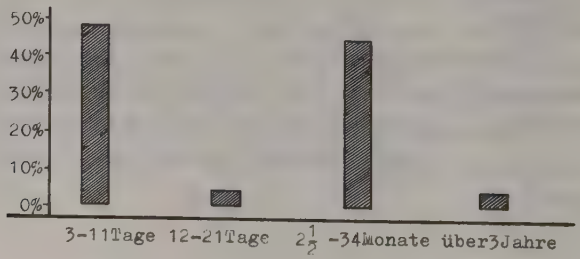
Die Häufigkeit des Befalls ist aus der Übersicht leicht zu erkennen. Der Ösophagus nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als es sich hierbei in der Mehrzahl der Fälle um die Eintrittspforte des Virus handeln dürfte und nicht um eine hämatogene Virusaussaat. Auffallend und wichtig für die spätere Betrachtung der Organotropie ist die Tatsache, daß in mehr als einem Drittel aller Nebennierenaffektionen die Rinde allein befallen ist. Über einen alleinigen Befall des Markes liegen keine Angaben vor. Einen weiteren Hinweis auf eine gewisse Organotropie des Virus liefert die sehr deutliche Bevorzugung der Leber und der Nebenniere gegenüber anderen Organen. Doch rechtfertigt der Befall fast aller anderer innerer Organe den Begriff Herpes sepsis. Dies umso mehr, als D. Mc KENZIE (1961) aus der Niere, einem bisher noch nie herpetisch erkrankten Organ, das Herpesvirus anzüchten konnte. Derselbe Autor berichtet auch über einen Virusnachweis aus dem Blut, in einem Fall ante mortem und in zwei Fällen post mortem, worauf später noch genauer einzugehen sein wird.

3. Das Erkrankungsalter

Es sind nur jene Fälle berücksichtigt, bei denen das Erkrankungsalter ausreichend genau bekannt ist. Für die sogenannte Neugeborenensepsis ist gleichzeitig die durchschnittliche Krankheitsdauer angegeben.

Erkrankungsalter	Zahl der Fälle insgesamt 50 = 100 %	Durchschnittliche Dauer der Krankheit
Von 0 - 2 Tage	-	-
" 3 - 11 "	24 = 48 %	5,8 Tage
" 12 - 21 "	2 = 4 %	
" 3 - 10 Wochen	-	-
" 2 1/2 - 34 Monate	22 = 44 %	nicht mitgeteilt
Über 3 Jahre	2 = 4 %	

Graphisch dargestellt, erkennt man die beiden Erkrankungsgipfel am besten:



Die Aufschlüsselung der Erkrankungen nach dem Alter führt zu bemerkenswerten Ergebnissen. Bisher wurde die septische Ausbreitung des Herpes simplex-Virus fast ausschließlich bei Neugeborenen beobachtet, was in der Bezeichnung "Neugeborenen-Sepsis" seinen Niederschlag gefunden hat. Inzwischen sind jedoch 24 Fälle einer Herpessepsis nach der 10. Lebenswoche bekannt geworden, fast die Hälfte aller Erkrankungen also. In 7 dieser 24 Fälle gelang der Virusnachweis aus inneren Organen. Da er in 10 Fällen nicht versucht wurde, so ergibt sich ein positiver Virusnachweis in 50 % aller versuchten Fälle. Es erhebt sich die Frage, ob der Ausdruck "Neugeborenensepsis" für die Herpessepsis in ihrer Gesamtheit noch gerechtfertigt ist. Vielleicht ist diese nur ein - zwar häufiger - Spezialfall der Herpessepsis und wird verursacht dadurch, daß der Neugeborenen-Organismus nicht fähig ist, Antikörper zu bilden und daß die Mutter, die selbst keine Antikörper gebildet hat, diese auch nicht auf das Kind übertragen konnte.

Unter den 16 von D. McKENZIE (1961) beschriebenen Erkrankungen sind keine Neugeborenen, sondern nur Kinder zwischen 2 1/2 und 34 Monaten. Auffallend ist, daß 8 dieser Kinder an Kwashiokor erkrankt waren, einem schweren Eiweißmangelsyndrom, welches fast ausschließlich nach dem Abstillen bei den mangelernährten Völkern Afrikas und Asiens auftritt. Weitere 6 Kinder waren marantisch und 1 Kind in schlechtem Ernährungszustand. Nur 1 Kind zeigte einen normalen EZ.

Es bietet sich daher die schwere Ernährungsstörung als eine weitere Mitursache an für den Befall innerer Organe durch eine hämatogene Aussaat des Herpes simplex-Virus. Tierexperimentelle Hinweise zur Stützung dieser Theorie stehen allerdings noch aus.

4. Virusnachweis und Antikörperbestimmung

In klinischer Hinsicht interessiert vor allem, aus welchen Organen das Virus isoliert werden konnte. In einigen Fällen gelang der Nachweis nur aus Hautefflo-reszenzen, was selbstverständlich nicht als Beweis für einen Befall innerer Organe angesehen werden kann, sondern allenfalls als ein Hinweis.

Gleichzeitig wird auch offenkundig, aus welchen inneren Organen sich der Virusnachweis bisher am leichtesten führen ließ.

Anzahl der Fälle	17	=	100 %
Leber	13		76 %
Haut	6		35 %
Gehirn	5		30 %
Milz	4		24 %
Nebenniere	4		24 %
Lunge	3		18 %
Blut	3		18 %
Herz	3		18 %
Niere	3		18 %
Ösophagus	1		6 %

Besonders wichtig ist der Nachweis aus dem Blut, der auch im Tierversuch bestätigt werden konnte, da damit die hämatogene Aussaat bewiesen ist. Der Vollständigkeit halber sei eine Gegenüberstellung der verschiedenen Methoden des Virusnachweises angeschlossen.

Die verschiedenen Arten des Virusnachweises:

Gesamtzahl der Fälle	34
Tierversuch:	
Mäuse intracerebral	5
Mäuse intraperitioneal	2
Mäuse ohne genaue Angabe der Impfart	3
Kaninchen intracorneal	7
Kaninchen intraperitoneal	1
Tierversuch ohne Angabe der Tierart und der Impfart	1
Eikultur:	
Chorioallantois	10
Gewebekultur:	
Hela-Zellen	1
Embryonales menschl. Gehirn	1
Embryonale menschl. Lunge	1
Menschliche Niere	1
Affenniere	1

Da bei der Mehrzahl der Erkrankten der Virusnachweis mit verschiedenen Methoden gelang, ist die Anzahl der gelungenen Einzelnachweise mit 34 wesentlich größer als die Zahl der 13 Erkrankten, von denen das untersuchte Virusmaterial geliefert wurde. Ist ein direkter Virusnachweis einmal nicht möglich und zeigen sich auch keine herpetischen Hautveränderungen, so können Antikörperbestimmungen u.U. einen diagnostisch wichtigen Hinweis geben. In den Berichten über die Herpessepsis wurde die Antikörperbestimmung in den meisten Fällen nur oberflächlich gehandhabt, so daß sich keine besonders aussagefähigen Angaben finden liessen, im Gegensatz zu den Befunden bei der Herpesencephalitis.

Zahl der Antikörpernachweise		6
Neutralisierende	Antikörper	4
Komplementbindende	"	1
Nicht genau bezeichnete	"	1

5. Besonderheiten bei der "Neugeborenen-Sepsis"

a) Die Frühgeburt

Eine auffallende Beobachtung ist die Tatsache, daß ein recht hoher Prozentsatz aller an Herpessepsis erkrankter Neugeborener zu früh geboren wurden, wie nachfolgende Übersicht zeigt:

Zahl der Neugeborenen	24 =	100 %
davon zu früh geboren	12 =	50 %
davon operativ entbunden	2 =	8 %

Die Ursache dieser deutlichen Erkrankungshäufung kann bis heute nur vermutet werden. Wahrscheinlich wirken dabei mehrere Faktoren zusammen: einmal die physiologische Unreife der Leber jedes Neugeborenen, vor allem aber jeder Frühgeburt und die damit verbundene Unfähigkeit, Antikörper zu bilden; zweitens die Unreife des Knochenmarks mit dem dadurch verursachen Mangel an γ-Globulinen; drittens setzt die Antikörperübertragung von der Mutter auf den Foeten erst in den letzten Wochen vor dem normalen Geburtstermin ein, was für Frühgeburten sehr ungünstig ist. Bei all diesen Frühgeburten fand sich kein Anhalt für eine intrauterine Infektion durch diaplacentare Übertragung. Ob durch eine derartige Infektion eine Frühgeburt ausgelöst werden kann, bleibt einstweilen eine offene Frage.

b) Die diaplacentare Übertragung

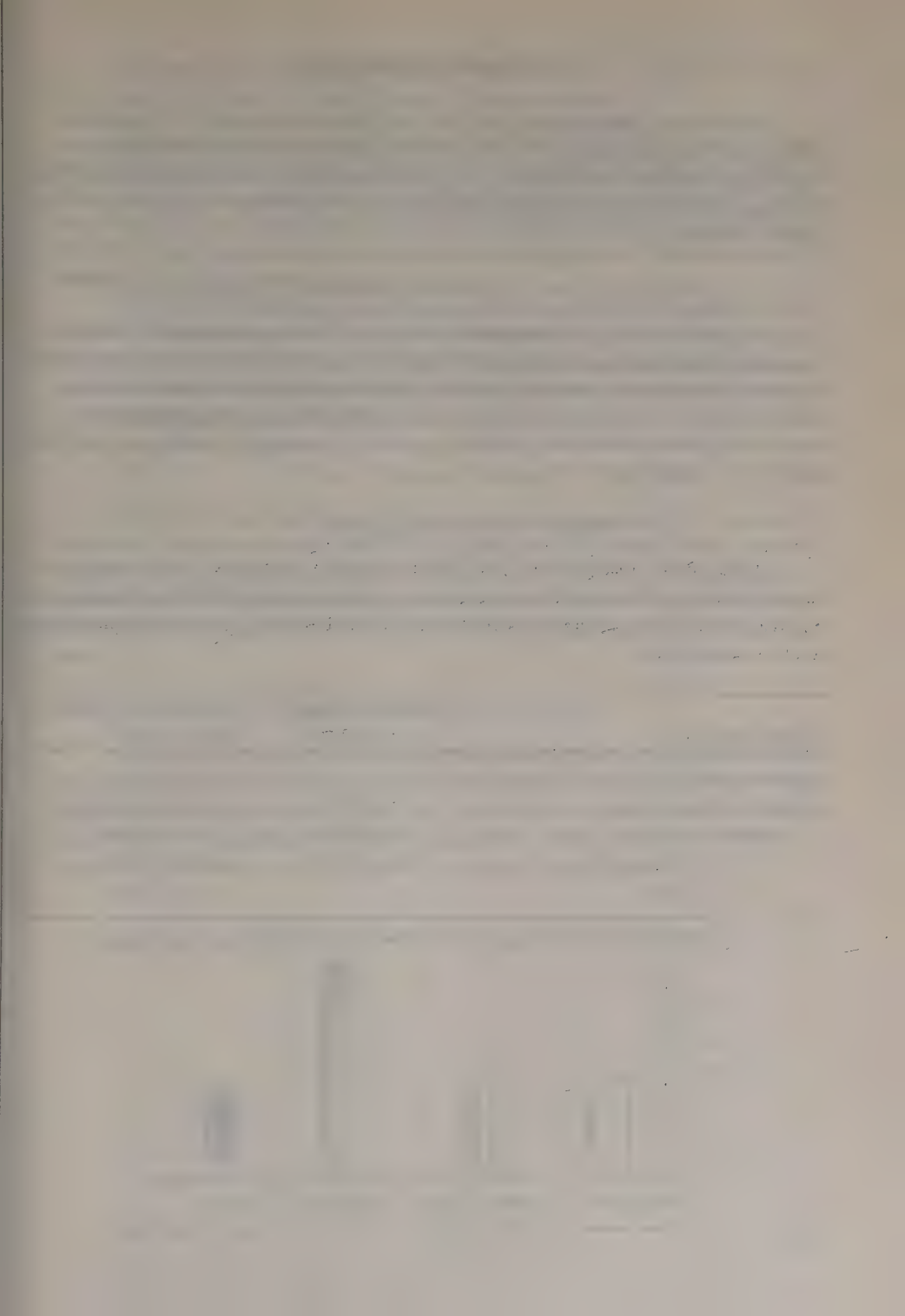
Die diaplacentare Übertragung des Herpes simplex-Virus wird im zweiten Teil der Arbeit noch eingehend besprochen. Aus dem statistischen Material der

klinischen Fälle läßt sich allenfalls die Möglichkeit eines solchen Infektionsweges bejahen. Eindeutige Zahlen konnten nicht ermittelt werden, wie aus nachfolgender Tabelle hervorgeht:

Zahl der Neugeborenen		24
Herpetische Erkrankung:	der Mutter ante partum:	3 sichere + 4 wahrscheinl.
	des anderen Zwillings:	3
	des Vaters oder anderer Kontaktpersonen:	1

Bei dem von LE TAN VINH und Mitarbeitern (1955) beschriebenen Fall fand sich kein Anhalt einer herpetischen Haut- oder Schleimhautveränderung. Addiert man diese Hinweise und die tierexperimentell erwiesene diaplacentare Übertragung, so muß mit diesem Infektionsweg gerechnet werden, auch wenn er wahrscheinlich selten ist.

| | | Klinisches Erkrankungsbild | | |



II. DIE HERPESENCEPHALITIS

Wie bei der Herpessepsis wird sich auch die Beschreibung der Herpesencephalitis auf eine ausführliche Tabelle und die Diskussion einiger weniger daraus abgeleiteter Befunde beschränken, die im Rahmen dieser Arbeit interessieren. Für die übrige Symptomatologie sei nochmals auf die Veröffentlichung von H. PETTE (1959) verwiesen.

1. Die tödliche und die nicht tödliche Encephalitis

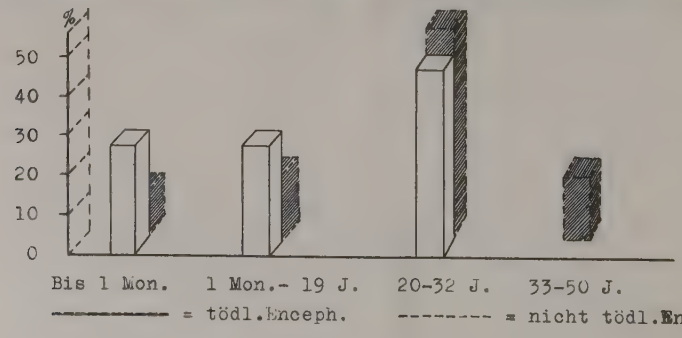
In Tabelle II ist die Herpesencephalitis in 2 Gruppen eingeteilt, nämlich mit tödlichem Ausgang und ohne einen solchen. Es wurde dabei in der Symptomatik nach Unterschieden gesucht, die einen Hinweis auf etwaige Ursachen des so verschiedenen Verlaufs gegeben hätten. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß solche Unterschiede nicht gefunden wurden mit wenigen Ausnahmen, auf die später noch eingegangen wird.

2. Das Erkrankungsalter

Eine solche Ausnahme ist das Erkrankungsalter. Es beträgt im Durchschnitt bei der tödlichen Encephalitis knapp 13 Jahre, bei der nicht tödlichen über 28 Jahre, also mehr als das Doppelte. Die genaue Aufschlüsselung ist nachfolgender Übersicht zu entnehmen;

	Tödliche Enceph.	Nicht tödl. Enceph.
Anzahl der Fälle:	15 = 100 %	19 = 100 %
Erkrankungsalter:		
Bis 1 Monat	4 = 27 %	2 = 11 %
1 Monat - 19 J.	4 = 27 %	3 = 16 %
20 - 32 J.	7 = 47 %	10 = 53 %
33 - 50 J.	- -	3 = 16 %

In graphischer Darstellung werden die Unterschiede noch deutlicher:



Als erstes fällt auf, daß bei beiden Verlaufsformen rund die Hälfte aller Erkrankungen im Alter zwischen 20 und 32 Jahren auftreten.

Bemerkenswert ist jedoch die hohe Sterblichkeit bei Säuglingen und Neugeborenen bis zu einem Monat. Es erhebt sich die Frage, ob nicht zumindest ein Teil dieser Fälle eine besondere Verlaufsform der Neugeborenensepsis ist, so wie es R. PAILLARD und Mitarbeiter (1950) wahrscheinlich auffaßten, als sie folgenden Titel ihrer Beschreibung einer Herpesencephalitis gaben: "Herpès simplex du nouveau-né (Complications encéphalites ..)."

Ursächlich könnte man an einen besonders neurotropen Virusstamm denken, wie er schon wiederholt beschrieben worden ist, z.B. von B. BORNSTEIN und I. SER (1954). Daß bei der tödlichen Encephalitis über 1/4 aller Erkrankungen in den ersten Lebensmonat fallen, läßt an ähnliche Voraussetzungen denken, wie sie für die Herpessepsis angenommen werden.

3. Der Virusnachweis

Bei den 15 Encephalitiden mit tödlichem Ausgang gelang der Virusnachweis in 10 Fällen aus dem Gehirn, dem Rückenmark oder dem Liquor; bei den 21 nicht tödlichen Erkrankungen in 5 Fällen aus dem Liquor. Von besonderem Interesse für die Ausbreitung des Virus ist der bisher 7 mal durchgeführte Nachweis aus dem Liquor, wie in dem anderen Teil der Arbeit noch zu erläutern sein wird.

4. Der Antikörpernachweis

Bei 15 der 21 nicht tödlichen Encephalitiden wurden in der akuten Phase der Erkrankung keine Antikörper oder nur ein niedriger Titer gefunden. Mehrere Wochen später war in allen 15 Fällen der Titer so stark angestiegen, daß daraus auf eine frische herpetische Infektion geschlossen werden konnte. In 2 Fällen wurde die Diagnose durch den Nachweis aus dem Liquor bestätigt.

| | | Klinische Symptomatologie | | |

C. TIEREXPERIMENTELLE ERGEBNISSE ÜBER DIE HÄMATOGENE AUSSAAT DES HERPES SIMPLEX-VIRUS

Alle tierexperimentellen Ergebnisse über die hämatogene Aussaat des Herpes simplex-Virus in der uns zugänglichen Literatur können zwanglos unter den Gesichtspunkten der folgenden vier Fragestellungen abgehandelt werden.

I. URSACHEN DER SEPTISCHEN AUSBREITUNG DES HERPES SIMPLEX-VIRUS

1. Der Antikörpermangel

Für die Mehrzahl der Neugeborenensepsen nimmt man heute an, daß die Mutter noch keine herpetische Infektion durchgemacht hat und deshalb ihrem Kinde - sei es diaplacentar, sei es mit der Milch - keine Antikörper übertragen konnte. Ein sehr schönes Beispiel hierzu teilt J. H. COLEBATCH (1955) mit der ersten seiner 5 beschriebenen Herpessepsen mit: Das Kind, welches am 6. Lebenstag erkrankt und am 12. stirbt, hat ebensowenig wie seine Mutter Herpesantikörper. In den ersten 4 Lebenstagen kam es in der Entbindungsanstalt mit Herpes-krankem Personal in Berührung. Post mortem gelang der Virusnachweis aus der Leber.

Der Frage der Antikörperübertragung sind G. P. BERRY und H. B. SLAVIN (1943) in sehr umfangreichen und eindrucksvollen Versuchen nachgegangen. Weibliche Mäuse wurden mit steigenden Virusdosen infiziert und so gegen das Virus immunisiert und anschließend befruchtet. Die daraufhin geborenen Säuglingsmäuse wurden im Alter von 2 Wochen durch intranasale Viruseintropfung infiziert. Dieselbe Infektionsart wurde auch bei gleichaltrigen Kontrolltieren von nicht immunisierten Muttertieren angewandt. Dabei ergab sich folgendes Ergebnis:

Jungtiere	Zahl	Überlebende	in %
immunisierte Muttertiere	115	109 =	94,8
nicht immuner Muttertiere	101	3 =	2,9

Dieser Versuch zeigt zweierlei, einmal wie erfolgreich der Schutz durch übertragene Antikörper ist und zum anderen mit welcher Regelmäßigkeit bei der Maus ausreichende Mengen Antikörper übertragen werden. Nun bliebe noch die Frage zu klären, *wie* die Antikörper übertragen werden. Hierzu unternahmen die zuletztgenannten Autoren folgenden Versuch: Säuglingsmäuse immunisierter Muttertiere wurden diesen sofort nach der Geburt weggenommen und von nicht immunisierten Muttertieren aufgezogen. Nach 2 Wochen wurden sie mit Herpesvirus infiziert und starben, d. h. sie waren nicht immun. Säuglingsmäuse nicht immunisierter Muttertiere erwarben hingegen bei immunisierten Muttertieren innerhalb

von 2 Wochen völlige Immunität.

Infektion von:	Zahl	Überlebende in %
Säuglingsmäusen immunisierter Muttertiere, die von nicht immunisierten Muttertieren gesäugt wurden.	25	2 = 8 %
Säuglingsmäusen nicht immunisierter Muttertiere, die von immunisierten Muttertieren gesäugt wurden.	21	21 = 100 %

Die Verfasser schließen daraus, daß die Antikörper mit der Milch übertragen werden. Obwohl bekannt ist, daß auch der Darm des menschlichen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen große Eiweißmoleküle unverändert resorbieren kann - FANCONI (1958) -, kann aus der fehlenden diaplacentaren Übertragung nicht auf den Menschen geschlossen werden, da bei diesem durch die besondere Placentastruktur das Blut des kindlichen Organismus mit dem des mütterlichen in viel engerem Kontakt steht als dies bei Säugetieren der Fall ist. Zudem weist FANCONI (1958) darauf hin, daß die Rolle der Resorption großer Eiweißmoleküle sicher überschätzt wird.

Doch ist dies eine zweitrangige Frage. Wichtigstes Ergebnis des Versuches ist die 95 %-ige Mortalität der nicht durch Antikörper geschützten Jungtiere, wenn sie mit dem Herpesvirus infiziert werden. Dieser Befund scheint in Analogie zu den Verhältnissen beim Menschen zu stehen.

Warum bevorzugt Frühgeburten an der Herpessepsis erkranken, kann heute aus dem Tierexperiment noch nicht beantwortet werden. Zur Deutung dieser Erscheinung sind wir vorläufig auf die im ersten Teil der Arbeit dargelegten Vermutungen angewiesen. Eine weitere bemerkenswerte Beobachtung machten die oben genannten Autoren bei der Antikörperbestimmung dreier immunisierter Muttertiere und deren 15 zweiwöchiger Jungtiere. Bei allen Tieren war der Neutralisationstiter mit 1:200 gleichmäßig hoch.

2. Der Stress

Als A.F. RASMUSSEN und Mitarbeiter (1957) ihre Tierversuche abschlossen, konnten ihre Ergebnisse im Gegensatz zu heute noch nicht zur Deutung der Herpessepsis herangezogen werden. Bei ihren Versuchen maßen die Autoren an der Mortalität der Mäuse die unterschiedliche Empfänglichkeit für das Herpes simplex-Virus in Abhängigkeit zur Dauer eines Stresses. Stressor waren täglich wiederholte elektrische Schocks. Nach Beendigung des Stresses wurden die Tiere infiziert. Dabei erhielten die Autoren folgende Ergebnisse:

Stressdauer	Zahl der Tiere	Davon gestorben	Quotient
28 Tage	42	31	0,736
14 "	45	25	0,555
1 "	43	18	0,418
0 "	45	20	0,444

In Prozent ausgedrückt ergibt sich folgendes Verhältnis: Während bei dem Dauerstress von 28 Tagen 71 % aller infizierten Mäuse starben, waren es bei den nicht gestressten Mäusen nur 44 %, ein recht deutlicher Unterschied.

Hiermit war auch für die Herpessepsis die für andere Infektionskrankheiten gültige Tatsache bewiesen, daß nach einem Stress die Infektionsbereitschaft erhöht ist. Wenn oben erwähnt wurde, daß heute der Stress zur Deutung der Herpessepsis herangezogen werden kann, so wird in erster Linie an die von D. McKENZIE (1961) beschriebenen 16 Fälle gedacht, die nicht mehr der Neugeborenensepsis zugerechnet werden können. Die in 15 der 16 Fälle vorausgegangene schwerste Ernährungsstörung (vgl. S. 8) kann man durchaus als starken Stress werten.

3. Die Individualaffinität des Herpes simplex-Virus

Vielen Viren und Bakterien ist eine für ihre Art spezifische Erkrankungsquote im Bevölkerungsdurchschnitt eigen. Engt man diese Betrachtung auf jene Erreger ein, die praktisch die ganze Bevölkerung durchseuchen wie z.B. Tuberkel-Bakterium, Masern-Virus, Polio-Virus u.a., so bleibt das Gesagte immer noch gültig. An Masern erkranken alle Menschen mit klinischen Erscheinungen. Bei der Poliomyelitis hingegen sind die klinischen Symptome recht selten, obwohl die meisten Menschen mit Polio-Viren infiziert werden, wie Antikörperuntersuchungen in Schulen und Kinderheimen in letzter Zeit gezeigt haben.

Bei der Infektion mit dem Herpes simplex-Virus werden klinische Erscheinungen ähnlich wie bei der Infektion mit dem Polio-Virus in den meisten Fällen nicht bemerkt. Wie Antikörperuntersuchungen gezeigt haben, machen 95 % aller Menschen im Laufe ihres Lebens eine herpetische Infektion durch. Doch nur sehr wenige erkranken an einer Sepsis oder Encephalitis. Zwar kommen für die überwiegende Mehrzahl der septischen Erkrankungen die unter 1. und 2. in diesem Kapitel besprochenen Ursachen in Betracht, doch lassen sich hier die von R.H. KNIPPING und Mitarbeiter (1948) und von P. TOLENTINO (1953) beschriebenen Fälle nicht einordnen.

Eine Individualaffinität des Virus anzunehmen, ist die einstweilen wahrscheinlichste Deutung.

Auch bei der Herpesencephalitis wird man nur einen Teil der Erkrankungen als durch neurotrope Stämme allein verursacht annehmen können, wie die Tierver-

suche von E. W. GOODPASTURE und O. TEAGUE (1923) Nr. II zeigen: Bei cornealer Infektion von Kaninchen mit stets demselben Virusstamm ergab sich in allen Fällen eine Keratoconjunctivitis nach 2-4 Tagen. Während ein Teil der Tiere gesundete und nach einigen Monaten gegen eine erneute Infektion immun war, erkrankten die anderen an einer Encephalitis, an der sie um den 10. Tag starben. Da es sich um das gleiche Virusmaterial handelte, muß wohl eine Individualaffinität angenommen werden, ganz gleich, ob es sich um einen stark oder schwach neurotropen Stamm gehandelt hat.

II. DIE ORGANOTROPIE DER VIREN

1. Zellspezifität -- Organotropie -- Pantropie

Neben der Individualaffinität der meisten Krankheitserreger ist besonders den Viren und weniger den Bakterien eine bestimmte Gewebsaffinität eigen, die in den meisten Fällen uns als Organaffinität entgegentritt; wie z.B. beim Hepatitis-Virus, welches nur die Leber befällt. Bei der Poliomyelitis kommt es sogar innerhalb eines Organs zur Zellspezifität, da nur die Vorderhornzellen, nicht aber die anderen Nervenzellen des Rückenmarks befallen werden. Diese Zellspezifität stellt das eine Extrem der Organaffinität dar. Nun läßt sich eine ganze Skala sehr unterschiedlicher Affinitäten aufzeigen: Das Masern-Virus ist dermatotrop und in seltenen Fällen auch neurotrop (Masernencephalitis). Die Organaffinität des Mumps-Virus läßt sich schon nur noch sehr mühsam aufrecht erhalten unter dem Begriff "glandotrop", da es neben der glandula parotis auch die glandula sublingualis, das Pankreas, die Ovarien und die Testes befallen kann. Diese teils endocrinen, teils ecocrinen Drüsen stammen außerdem noch von verschiedenen Keimblättern ab und haben miteinander sicher nichts gemein als den willkürlich gewählten Begriff "Drüse". Damit nähern wir uns dem anderen Extrem der Organaffinität, der Pantropie.

Wenn man die Sektionsbefunde bei der Herpessepsis betrachtet, ist man geneigt, eine solche Pantropie für das Herpesvirus zu fordern.

Inwieweit eine solche Forderung berechtigt ist, soll nun an Hand mehrerer ausführlicher Tierexperimente aufgezeigt werden.

Nachdem E. W. GOODPASTURE und O. TEAGUE (1923) Nr. I das Vorhandensein von Kerneinschlußkörperchen als Beweis für die Vermehrung des Herpesvirus erkannt hatten, wodurch sie eine Vermutung von B. LIPSCHÜTZ (1921) bestätigten, haben sie sich diese Erkenntnis zunutze gemacht, um in einer weiteren Versuchsreihe (1923) Nr. II zu prüfen, in welchen Geweben das Herpes-Virus sich vermehren kann. Durch aseptische Operationen wurde jeweils ein Organ an lebenden Kaninchen direkt infiziert. Nach einiger Zeit wurden die Tiere getötet und die betreffenden Organe histologisch untersucht. Dabei fanden sich Kerneinschluß-

körperchen als Zeichen der Virusmultiplikation in folgenden direkt infizierten Organgen:

Cornea, Conjunctiva, Haut, Trachea, Leber, Nebenniere, Ovar, Hoden, Gehirn, Retina, Mundschleimhaut, Rückenmark und Bindegewebe.

Überdies konnte das Virus nach Tötung der Tiere noch aus folgenden direkt infizierten Organen angezüchtet werden:

Cornea, Conjunctiva, Leber, Nebenniere, Hoden, Gehirn.

Gliedert man diese Organe nach ihrer Abstammung von den 3 Keimblättern, so ergibt sich folgendes Bild:

Die Virusvermehrung wurde nachgewiesen im:

Ektoderm: Epidermis, Conjunctivaepithel, Rückenmark, Gehirn, Retina und Cornea-Epithel.

Entoderm: Trachea-Epithel, Leber.

Mesoderm: Bindegewebe, Nebennierenrinde, corpus luteum des Ovars, Leydig'sche Zwischenzellen des Hodens.

Zu dem gleichen Resultat kam fast 20 Jahre später B. T. COOKE und Mitarbeiter (1942). Bei intra arterieller Injektion eines Virus-Filtrats in die art. carotis communis beobachteten die Autoren neben fast stets auftretenden Encephalitiden (Ektoderm) bei einigen Tieren gleichzeitig spezifische Nekrosen in der Leber (Entoderm) und in der Nebenniere (Mesoderm). Damit war im Tierversuch die Pantropie des Virus bewiesen.

Betrachtet man nun die pathologischen Befunde bei Neugeborenensepsis, so kann man einwenden, daß vor allem bei den Frühgeburten die inneren Organe für eine Organspezifität des Virus noch nicht genügend differenziert seien. Eine schwache Analogie ließe sich beim Rubeolen-Virus finden, welches beim Erwachsenen nur dermatotrop, beim Embryo jedoch pantrop ist. Dieser Einwand wird jedoch durch die kürzlich von D. McKENZIE (1961) mitgeteilten Autopsiebefunde entkräftet, da es sich dabei nur um Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 2 1/2 bis 34 Monaten handelt, einem Alter also, in dem die inneren Organe zweifellos ausgereift sind. Als Ergänzung sei noch auf die Veröffentlichungen von R. H. KNIPPING (1948) und P. TOLENTINO (1953) hingewiesen, die eine Herpessepsis bei einem 37-jährigen Mann und einem 4-jährigen Kind beschrieben.

2. Die Neurotropie

Ist die Pantropie des Herpesvirus auch erwiesen, so stellt sie doch nur eine Ausnahmeerscheinung dar im Vergleich zur normalen Dermatotropie. Eine weitere, kaum häufigere Ausnahmeerscheinung ist die Neurotropie des Herpesvirus. Man wird sie in den meisten Fällen von Herpesencephalitis annehmen müssen. Im Tierversuch wurde sie in mehreren, recht unterschiedlichen Versuchsanordnungen bewiesen, worüber im folgenden zu berichten sein wird. Daß bei direkter Impfung

des Gehirns die Vermehrung des Virus durch die Ausbildung von Kerneinschlußkörperchen nachgewiesen wurde -- E. W. GOODPASTURE und O. TEAGUE (1923) Nr. I -- ist schon oben erwähnt worden. Dieselben Autoren (1923) Nr. II beobachteten aber auch schon eine Encephalitis, wenn sie ihre Kaninchen in einem der folgenden Organe mit Herpesvirus infizierten: Cornea, Conjunctiva, Haut, Trachea, Leber, Nebenniere und Ovar. Diese Organe erkrankten dabei ebenfalls. Injizierten sie das Virusmaterial jedoch in: Muskel, Ischiasnerv oder Milz, so erhielten sie zwar eine Herpesencephalomyelitis, in dem geimpften Organ fanden sich jedoch keine herpetischen Läsionen. Nur durch die Annahme einer Neurotropie läßt sich diese Beobachtung erklären.

R. DOERR und K. VOECHTING (1920) gelang es schon 1920 durch corneale Infektion bei Kaninchen nach 8 Tagen eine Herpesencephalitis zu erhalten. Auch der Virusnachweis aus dem Gehirn des Tieres gelang.

S. NICOLAU u. O.D. NICOLAU (1928) konnten das Herpesvirus im nervus brachialis und im nervus ischiadicus nach Infektion der Brust, der Flanke, des Gehirns oder der Cornea nachweisen.

E. KOPPISCH (1935) injizierte Kaninchen eine infektiöse Gehirnemulsion oder Conjunktivalsackinhalt intravenös. Es bildete sich zuerst eine herpetische Myelitis, dann eine Encephalomyelitis aus. Der Virusnachweis gelang immer aus dem Gehirn, dem Rückenmark oder beiden.

B.T. COOKE und Mitarbeiter (1942) bestätigten den von E. KOPPISCH unternommenen Versuch und wandelten ihn in einer weiteren Versuchsreihe ab, indem sie die Infektionsart änderten. In die ARTERIA carotis communis injizierten sie ein infektiöses Virusfiltrat, um Embolien mit festem Material zu vermeiden, wie sie bei Injektion mit einer Emulsion aufgetreten wären. Alle Tiere erkrankten an einer primären Encephalitis. Inzwischen ist es gelungen, neurotrope Virusstämme zu isolieren und weiterzuzüchten, wie aus der Arbeit von E.A. BOYSE und Mitarbeitern (1956) später noch hervorgehen wird.

3. Das Wesen der Organotropie

Eine Aussage über das Wesen der Organotropie in ihren verschiedenen Erscheinungsformen ist bis heute noch nicht möglich.

Es sei zum Abschluß dieses Kapitels noch kurz eine Arbeit von T.S.L. BESWICK (1960) referiert, die zeigt, in welchem Maße auch heute noch das Rätsel der Organotropie ungelöst ist. Im ersten Versuch injizierte der Autor Säuglingsmäusen einen nicht adaptierten Herpesvirus-Stamm intraperitoneal. Es kam zu einer aufsteigenden Myelitis mit Paralyse der hinteren Extremitäten. Der Bauchraum als Ort der Infektion blieb frei.

Im zweiten, ganz gleichartig angelegten Versuch wurde ein in Passagen an Mäuse adaptiertes Virus des gleichen Stammes ebenfalls intraperitoneal inji-

ziert. Nun kam es zu schweren herpetischen Läsionen im Peritoneum, in der Leber und in der Milz. Durch diese abdominellen Erkrankungen wurde die mittlere Überlebenszeit der Säuglingsmäuse so herabgesetzt, daß es gar nicht mehr zur Ausbildung einer Myelitis kam.

Überimpfte man das adaptierte Virus intracerebral, so zeigte die dann auftretende Encephalitis, daß kein Verlust der urpsrünglichen Neurotropie vorlag. Warum durch die Adaptation eine Erweiterung der Organotropie des Virus erreicht wird, darüber kann man bis heute allenfalls Vermutungen äußern.

III. DIE VIRUSAUSBREITUNG IM ORGANISMUS

Lange Zeit dauerte es, bevor sich die Mehrzahl der Autoren auf den hämatogenen Ausbreitungsweg im Normalfall geeinigt hatte. Doch vertreten bekannte Forscher auch heute noch andere Ausbreitungswege. Diese sollen deshalb ebenfalls an dieser Stelle aufgeführt werden, wobei gleichzeitig über die Tierexperimente berichtet wird, die diese Theorien stützen.

1. Die Ausbreitung von Zelle zu Zelle

M.G.P. STOKER (1958) ging bei seinen Experimenten von der Überlegung aus, wie das Herpesvirus in einer einschichtigen Zellkultur (hier eine Hela-Monolayer-Zellkultur) von einer Zelle zur anderen weitergegeben werde. Da dem Virus die Eigenbewegung fehlt und in der Zellkultur kein strömendes Medium wie Blut oder Lymphe vorhanden ist, muß die Ausbreitung des Virus an besondere Vorgänge der Zelle gebunden sein. Nach Angabe des Verfassern setzt nur ein geringer Prozentsatz (ca. 1-5 %) der infizierten Zellen das Virus frei, der nicht genüge, um eine Infektion der Nachbarzellen zu verursachen.

Es werden 2 Möglichkeiten der Ausbreitung diskutiert:
Ausgehend von der Beobachtung, daß sich 9 Stunden nach Infektion mit einem Herpesstamm in einer einschichtigen Hela-Zellkultur sehr konstant vielkernige Syncytien ausbilden, vermutet der Verfasser, daß diese eher durch Zellfusionen denn durch Kernteilungen entstehen. Solche Zellfusionen würden die Ausbreitung des Virus gut erklären.

Da nur 1-5 % aller infizierter Zellen das Virus in infektiöser Form freisetzt, denkt der Autor als weitere Erklärungsmöglichkeit an "vegetative, nicht infektiöse Stadien" des Virus, die für uns einstweilen noch nicht erkennbar sind, die Ausbreitung des Virus jedoch zum größten Teil vornehmen würden. Diese zweite Ausbreitungsmöglichkeit der "vegetativen, nicht infektiösen Stadien" könnte natürlich auch bei der Übertragung durch Zellfusionen eine zusätzliche Rolle spielen.

2. Der Virustransport in Wanderzellen

M. NIKOLITCH (1958) Nr. I infizierte 32 Kaninchen in die Cornea des linken Auges, von denen 30 an einer Keratitis erkrankten. Nach 1-9 Tagen zeigte sich bei 16 Tieren auch am geschützten rechten, nicht infizierten Auge eine Keratitis. Als Infektionsweg nimmt der Autor an, daß Wanderzellen der Cornea des infizierten Auges die Viren adsorbieren und sie über die Ciliarvenen, die Vortexvenen, die vena ophtalmica und den sinus circularis auf das andere Auge übertragen. Da die Keratitis am anderen Auge lediglich klinisch und weder virologisch noch histologisch festgestellt wurde, ist der experimentelle Beweis dieser ungewöhnlichen Theorie nicht sehr wertvoll, womit die Möglichkeit des Virustransportes in Wanderzellen noch keineswegs bestritten wird.

3. Der Transport von Virusendotoxinen

In einer weiteren Versuchsreihe infizierte M. NIKOLITCH (1958) Nr. II 30 Kaninchen in die Cornea, wobei 28 Tiere erkrankten. Klinisch fand der Autor nicht "die geringste Spur" einer Encephalitis. In den Gehirnen der vom 2. bis 11. Tag getöteten Tiere fanden sich histologisch encephalitische Veränderungen. Da jedoch aus den verschiedenen Gehirnteilen von 11 weiteren infizierten Tieren nie ein Virus nachzuweisen war, sieht er die im Gehirn beobachteten Veränderungen als Folge von aus der Cornea resorbierten Endotoxinen an, die auf dem Nervenweg in das Gehirn gelangt seien.

Da von vielen Autoren in zahlreichen Versuchen der Virusnachweis im Gehirn nach cornealer Infektion beim Kaninchen erbracht wurde, muß die Theorie des Endotoxintransportes vorläufig noch fraglich erscheinen. Dies umso mehr, als dieser auf dem ungewöhnlichen Weg der Nervenschiene erfolgen soll.

4. Die Virusausbreitung auf dem Nervenweg

Diese Theorie hatte früher viele Anhänger. Schon 1923 formulierte P. POINCLOUX (1923): "L' infection herpétique généralisée du lapin nous apparait comme une septinévrite." 5 Jahre später schließen sich auch S. NICOLAU und O.D. NICOLAU (1928) dieser Theorie in der Deutung ihrer tierexperimentellen Befunde an. Sie wird heute von den meisten Autoren abgelehnt, z.B. von G.A. KAUSCHE und Mitarbeitern (1952), H. PETTE (1959) u.a.

G.A. KAUSCHE und Mitarbeiter konnten auch bei schwersten Erkrankungsbildern kein Herpesvirus im Achsenzylinder elektronenoptisch nachweisen. Sie halten "eine Wanderung definierter Viruspartikel in der Myelinscheide für unwahrscheinlich". Zum gleichen Ergebnis auf ganz anderem Wege kommen auch E.A. BOYSE und Mitarbeiter (1956), wie im nächsten Abschnitt genauer mitgeteilt wird.

5. Die Virusausbreitung als Dispersion durch die Gewebsflüssigkeit

E. A. BOYSE und Mitarbeiter gelang es (1956) durch direkte Injektion neurotroper Herpesviren in den nervus ischiadicus eine Herpesmyelitis zu erzeugen. Durch nachfolgende intravenöse Injektion von Plasmaproteinen, die mit Jod ^{131} markiert waren, und deren Anhäufung an Entzündungsstellen zeigt sich, daß die Ausbreitung des Virus sich besser erklären läßt als Dispersion durch die Gewebsflüssigkeit, denn als Wanderung entlang der Achsenzylinder. Dieser Beobachtung kommt auch von einem anderen Gesichtspunkt her große Bedeutung zu, da das in der extrazellulären Gewebsflüssigkeit vorhandene Virus mit der Lymphe - H. PETTE (1959) - leicht in die Blutbahn gelangen kann, wodurch eine hämatogene Aussaat verursacht werden könnte.

6. Die Virusausbreitung im Liquor

Der Nachweis des lebenden Herpesvirus im Liquor in 7 Fällen von Herpesencephalomyelitis (Tabelle II) deutet auf einen weiteren Ausbreitungsweg hin, der allerdings örtlich begrenzt ist. Hier besteht rasche Ausbreitungsmöglichkeit durch die zwar langsame aber stete Strömung des Liquors. Alle Teile des ZNS, die dem Liquorraum von den Seitenhörnern in den Großhirnhemisphären bis zur cauda equina spinalis in der Lendenwirbelsäule anliegen, können auf diesem Wege infiziert werden.

Am wahrscheinlichsten erscheint die bisher hypothetische Vorstellung, daß der Übertritt des Virus nicht aus dem Blut direkt erfolgt, da die Blut-Liquorschranke noch für wesentlich kleinere Moleküle unpassierbar ist. Durch eine hämatogene Aussaat könnte sich an einer dem Liquorhohlraum benachbarten Stelle zuerst eine herpetische Entzündung oder Nekrose bilden, aus der das Virus dann vom Liquor herausgespült würde.

7. Die hämatogene Ausbreitung des Herpesvirus

E. W. GOODPASTURE u. O. TEAGUE beobachteten schon 1923 (in ihrer Veröffentlichung Nr. II) bei Kaninchen eine Encephalitis, wenn sie so verschiedene Organe wie Cornea, Haut, Trachea, Leber, Nebenniere und Ovar direkt infizierten. Sucht man einen all diesen Organen gemeinsamen Verbindungsweg zum Gehirn, so bleibt nur noch der hämatogene übrig. Es dauerte dann aber noch 12 Jahre, ehe E. KOPPISCH (1935) den Beweis erbrachte, daß in die Blutbahn gebrachte Herpesviren eine Encephalitis verursachen können. Im Experiment injizierte er Kaninchen intravenös eine Emulsion eines vorher mit Herpesvirus infizierten Kaninchengehirns. Die Tiere erkrankten in 12, 5 % an einer Encephalitis oder Myelitis, wobei der Virusnachweis post mortem stets aus dem Gehirn oder

dem Rückenmark oder beidem gelang. 7 Jahre später wurde das Ergebnis dieses Versuchs von B. T. COOKE und Mitarbeitern (1942) bestätigt. Diese Autoren brachten das Virus außerdem noch auf einem anderen Weg in die Blutbahn, und zwar durch intraarterielle Injektion. Wie schon oben berichtet, injizierten sie das Virus direkt in die art. carotis communis und erhielten neben primären Encephalitiden auch spezifische Nekrosen in Leber und Nebenniere.

War damit bewiesen, daß innere Organe erkranken konnten, wenn man das Virus direkt in die Blutbahn brachte, so stand immer noch der Beweis aus, ob auch eine normale Herpesinfektion, z.B. eine stomatitis aphthosa oder eine Herpeskeratitis imstande sei, das Virus über die Blutbahn in innere Organe zu bringen, so daß dort septische Metastasen entstünden. Inzwischen kann auch diese Frage beantwortet werden.

J.Z. BIEGELEISEN und L.V. SCOTT (1958) infizierten 5 schwangere Kaninchen an der bekanntlich gefäßlosen Cornea. 24 Stunden später wurde den Tieren alle 12 Stunden bis zur 180. Stunde eine Blutprobe entnommen. Aus den Blutproben aller 5 Kaninchen ließ sich auf der Chorioallantois das Virus anzüchten. Aus den nach 24 Stunden operativ entfernten Foeten ließ sich das Virus ebenfalls nachweisen, worüber im nächsten Kapitel noch ausführlicher berichtet wird.

Beim Tier war durch diesen Versuch erwiesen, daß sich eine äußere Infektion über eine Virämie auf innere Organe ausbreiten kann. Die Gültigkeit dieses Infektionsweges auch für den Menschen zeigt die Veröffentlichung von D. McKENZIE (1961). In dem von ihm beschriebenen Fall XVI gelang der Virusnachweis vor dem Tode des Kindes aus dem Blut. Später konnte aus dem Sektionsmaterial das Virus noch in folgenden Organen nachgewiesen werden: Milz, Lunge, Nebenniere, Zungenschleimhaut, Ösophagusschleimhaut, Gehirn, Herz und Niere. Es ist auch hier eine lückenlose Kette des Virusnachweises vom Eintrittsort (Oropharynx, Ösophagus) über die Virämie bis zu den septischen Metastasen in den inneren Organen (Herz, Niere, Lunge) nachweisbar. Dieser Fall kann als Modell für die Entstehung einer Sepsis des Herpes simplex-Virus angesehen werden.

Angefügt sei noch die Mitteilung desselben Autors, daß in den Fällen X und XII der Virusnachweis aus dem Blut ebenfalls gelang, allerdings post mortem (s. Tab. I).

IV. DIE EINTRITTSPFORTE

1. Die Haut

Wie aus den Übersichten des ersten Teiles dieser Arbeit zu ersehen ist, spielt die Haut als Eintrittspforte sicher eine bedeutende Rolle. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um eine normale, nicht erkrankte Haut. Doch gibt es 2 bemerkenswerte Ausnahmen.

R. T. BRAIN (1957) beschrieb den Fall eines 9 Monate alten Jungen, der seit 6 Monaten an einem Ekzem am Rumpf und im Gesicht erkrankt war. Bei ihm verlief die herpetische Primärinfektion als eczema herpeticatum Kaposi, woraus eine Herpessepsis mit dem seltenen klinischen Befund einer Nebennierenrinden-Insuffizienz entstand. Aus der Nebenniere gelang der Virusnachweis ebenso wie aus dem Gehirn und aus der Haut.

Eine weitere sehr ungewöhnliche Eintrittspforte beschrieben W. W. ZUELZER und C. S. STULBERG (1952) in dem Fall II ihrer Veröffentlichung. Nach einer Pokkenschutzimpfung infizierte sich die Vaccinepustel mit dem Herpesvirus. Histologisch fanden sich neben intracytoplasmatischen Einschlüssen des Vaccinevirus die für das Herpesvirus charakteristischen Kerneinschlußkörperchen vom Typ A nach Cowdry.

2. Die Schleimhaut

Schon die von GRÜTER 1912 entdeckte Infizierbarkeit der Kaninchencornea wies die Schleimhaut als mögliche Eintrittspforte für das Herpesvirus aus. Inzwischen wurde auch beim Menschen von M. G. SMITH und Mitarbeitern (1941) als einzige erkennbare Haut- und Schleimhautveränderung eine Trübung der Cornea beschrieben. Wenn auch der Virusnachweis aus der Cornea nicht geführt wurde, so kann man doch vermuten, daß an dieser Stelle die herpetische Primärinfektion in Form einer Keratitis herpetica stattgefunden hat.

Statistisch besser ist der Oropharynx als Eintrittspforte gesichert. Obwohl keine Tierexperimente vorliegen, können aus den klinischen Befunden recht häufig eine stomatitis aphthosa oder Zungenulcera als erster Kontakt mit dem Virus eruiert werden. Noch eindeutiger kann man den Ösophagus als häufigen Eintrittsort des Virus ansprechen, da in 7 Fällen bisher Kerneinschlußkörperchen gefunden wurden und der Virusnachweis einmal gelang.

Ob im Fall II von V. VORTEL und V. HEROUT (1957) der Darm als Eintrittspforte anzusehen ist, muß einstweilen noch offen bleiben. Da Kerneinschlußkörperchen an dieser Stelle nur in dem einen Fall beschrieben worden sind, kann es sich ebensogut um eine septische Metastase handeln.

Die bisher beschriebenen Orte des ersten Kontakts des menschlichen Organismus mit dem Virus des Herpes simplex sind seit langem bekannt. Sie sind hier nur der Vollständigkeit halber im Lichte einer neueren Statistik aufgezählt worden. Das Hauptanliegen dieses Kapitels ist es, auf eine bisher wenig beachtete Form der herpetischen Infektion aufmerksam zu machen, wie im folgenden dargestellt wird.

3. Die Placenta

Daß Bakterien die Placenta-Barriere durchwandern können, ist schon lange

bekannt, wie das Beispiel der Lues connata mit ihren schwersten Organschäden (Feuersteinleber, Pneumonia alba usw.) beim Foeten zeigt. Es war ein zwingender Schluß, daß die um ein Vielfaches kleineren Viren die Placenta-Schranke ebenfalls überwinden können. Das unfreiwillige Großexperiment fand vor einigen Jahren in Australien statt anläßlich einer Rubeolenepidemie. Die 6 bis 9 Monate später auftretende hohe Mißbildungsquote bei Neugeborenen ließ sich eindeutig auf die von den Müttern bis zum 3. Schwangerschaftsmonat durchgemachte Rötelnerkrankung zurückführen.

Von J. Z. BIEGELEISEN und L. V. SCOTT (1958) wurden zu dieser Frage sehr interessante Versuche unternommen: Die Autoren impften 5 schwangere Kaninchen am 14. Tag nach der Befruchtung mit dem HF-Stamm des Herpes simplex-Virus intracorneal. 54 Stunden später wurde allen 5 Muttertieren ein Horn des uterus bicornus operativ entfernt. Der Embryo wurde herausgenommen und zu einer homogenisierten Masse verarbeitet. Auf der Chorioallantoismenbran erwies sich diese Masse als infektiös. Hiermit war beim Tier die diaplacentare Übertragung des Virus erwiesen.

Ob sie auch beim Menschen vorkommt, kann noch nicht mit Sicherheit behauptet werden. In den bisherigen klinischen Mitteilungen sind einige, eventuell zutreffende Fälle beschrieben worden, die sich einmal durch eine sehr kurze Inkubationszeit nach der Geburt, und zum anderen durch das Fehlen jeglicher erkennbarer Eintrittspforte auszeichnen (W. W. ZUELZER u. C. S. STULBERG (1952) in Fall V. N. E. FRANCE u. M. J. WILMERS (1953) in Fall I, J. W. COLEBATCH (1955) in Fall II). Man wird an diese Möglichkeit der Infektion stets denken müssen, und zwar nicht nur bei der Neugeborenensepsis, wie es im Schluß dieser Arbeit dargelegt werden soll.

Abschließend sei noch auf eine Arbeit von M. LELONG und Mitarbeitern hingewiesen (1930), welche bei generalisierter Cytomegalie eines Neugeborenen die typischen Riesenzellen auch im Zottenstroma der Placenta fanden.

D. SCHLUSS : DIE HERPES SIMPLEX-EMBRYOPATHIE

Zum Schluß der Arbeit sei noch auf die Möglichkeit verwiesen, daß eine in den ersten Monaten der Gravidität stattfindende herpetische Primärinfektion des Embryos zu ähnlich schweren Mißbildungen führen könnte, wie sie bei der Rubeolen-Embryopathie zu beobachten waren.

A. LÜTZENKIRCHEN (1955) beschrieb einen sehr interessanten Fall: Im ersten Schwangerschaftsdrittel erkrankte eine werdende Mutter an Eczema herpeticatum Kaposi. Das voll ausgetragene Kind starb 3 Wochen nach der Geburt und zeigte autoptisch im Gehirn zahlreiche Verkalkungen und eine starke Gliose und

in der Leber schwere chronisch-entzündliche Veränderungen. Insbesondere die Verkalkungen weisen auf eine Monate zurückliegende Erkrankung hin, wofür auch die anderen pathologischen Befunde sprechen. Mit einer gewissen Berechtigung kann eine frühzeitige diaplacentare Herpesinfektion in Betracht gezogen werden.

Daß das Herpesvirus imstande ist, embryonales Gewebe schwerstens zu schädigen, geht aus den Tierversuchen von K. YOSHINO (1956) hervor. Der Autor infizierte mit dem Herpesvirus das Blastoderm von Hühnereiern, die 1 Tag vorher befruchtet worden waren und erreicht Stillstand der embryonalen Entwicklung und Absterben des Keimlings.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit wird eine Übersicht und statistische Auswertung von 87 aus der Literatur bekannten Fällen von Herpessepsis und Herpesencephalitis gegeben.

Die Herpessepsis, die bisher fast nur als Neugeborenensepsis bekannt war, ist durch die Mitteilung einer fast gleich großen Zahl an septischen Erkrankungen jenseits des Neugeborenenalters in ein neues Licht gerückt. Da der 2. Erkrankungsgipfel zwischen der 10. Lebenswoche und dem 34. Monat liegt, ist der Name Neugeborenensepsis nicht mehr ausreichend.

Während die Herpessepsis fast stets mit dem Tode endet, heilt die Herpesencephalitis in 56 % aller Fälle aus. In der Symptomatologie konnte kein Anhalt für den unterschiedlichen Ausgang der Encephalitis gefunden werden. Bei beiden Formen zeigt die Häufigkeit des Vorkommens einen steilen Gipfel zwischen dem 20. und 32. Lebensjahr.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde von den tierexperimentellen Arbeiten über das Herpes simplex-Virus diejenigen ausgewertet, die zu unserer Kenntnis über die Ausbreitung des Virus beigetragen haben. Hierbei fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Die häufigste Form der Virusausbreitung ist die Virämie, die im Tierexperiment und bei der menschlichen Erkrankung nachgewiesen wurde.
2. Die diaplacentare Übertragung des Virus konnte bisher lediglich im Tierversuch nachgewiesen werden.
3. Eine Virusausbreitung im Interzellularraum ist wahrscheinlich, eine solche von Zelle zu Zelle, auf dem Nervenweg und in Wanderzellen, bleibt weiterhin fraglich.

Als ursächlich bedeutsame Faktoren für die septische Ausbreitung des Herpes simplex-Virus konnten beim Menschen Antikörpermangel und Mangelernährung, beim Tier Antikörpermangel und Stress (tägliche elektrische Schocks über vier Wochen) aufgefunden werden.

Es sei mir erlaubt, Herrn Professor Dr. med. Alfred Marchionini für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause zu danken.

Herrn Dr. med., Dr. med. vet. Klaus Bosse und Herrn Professor Dr. med. Theodor Nasemann schulde ich besonderen Dank für die Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AFZELIUS-ALM, L.: Acta med. scand. vol. CXL, Suppl. 263, S. 1-99 (1951) "Aseptic (non bacterial) encephalomeningitides in Gothenburg (1932-1950)."

2. ARJE, S.L., C.A. AUSTIN and A.F. SANCHEZ: Obstetr. and Gynecol. 6, II, 169-173 (1955) "Herpetic hepatitis in the newborn."

3. ARMSTRONG, C.: Public Health Report (Wash.) 58, 16-22 (1943) "Herpes simplex virus recovered form the spinal fluid of a suspect case of lymphocytic choriomeningitis."

4. BERRY, G.P. und H.B. SLAVIN: J. Exp. Med. 78, 305 (1943) "Studies on herpetic infection in mice."

5. BESWICK, T.S.L.: J. Path. Bact. 76, 1, 133-142 (1960) "Experimental herpes simplex infection in the Baby mouse."

6. BIEGELEISEN, J.Z. and L.V. SCOTT: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 97, 411-412 (1958) "Transplacental infection of fetuses of rabbits with herpes simplex-virus."

7. BIRD, T. and P.S. GARDNER: Brit. med.J. 1959, 993-996 (1959) "Disseminated herpes simplex in the newborn."

8. BORNSTEIN, B. und I. SER: Confinia neurolog. (Basel) 14, 1-7 (1954) "Epileptiforme Anfälle bei Herpes simplex recidivans."

9. BOYSE, E.A., R.S. MORGAN, J.D. PEARSON und G.P. WRIGHT: Brit.J.Exp.Path. 37, 333-342 (1956) "The spread of a neurotropic strain of herpes simplex in the cerebrospinal axis of rabbits."

10. BRAIN, R.T., R.C.B. PUGH und J.A. DUDGEON: Arch.Dis.Childh. 32, N° 162, April 57, (1957) "Adrenal necrosis in general herpes simplex."

11. COLEBATCH, J.W.: Med. J. Austr. 42, I. 377-382 (1955)
"Clinical picture of severe generalized viral infection in the newborn."

12. COOKE, B.T., E.W. HURST and Ch. SWAN:
Austr. J. exp. Biol. med. Sci. 20, 129-138 (1942)
"Routes of entry into the nervous system of viruses introduced into the bloodstream."

13. DEBRÉ, R.: Hôpital (Paris) 1957, 201 (1957)
"L'herpès grave du nouveau-né, du nourisson et de l'enfant."

14. DEBRÉ, R., P. MOZZICONACCI, R. HABIB, M. GAUTIER et E. RIVRON:
Arch. franc. Pédiat. 12, 441-453 (1955)
"Herpès généralisé mortel du nouveau-né."

15. DOERR, R. et K. VOECHTING:
Rév. gén. Ophthal. (Genève) 34, 409-421 1920
"Etudes sur le virus de l'herpès fébrile."

16. DRAHEIM, J.H. and E. DE RODANICHE:
Amer. J. Clin. Path. 22, 1077-1080 (1952)
"Herpes simplex encephalitis."

17. DUXBURY, A.E. and J.R. LAWRENCE:
Med. J. Austr. 46, II, 250-252 (1959)
"Primary veneral herpes simplex infection in the male."

18. EPSTEIN, H.C. and W.L. CROUCH:
Pediatr. 13, 553-555 (1954)
"Herpes simplex of the newborn infant."

19. ERICSSON, H., B.I. IVEMARK, T. JOHNSSON and R. ZETTERSTRÖM:
Acta paediat. (Uppsala) 47, 666-674 (1958)
"Generalized herpes simplex infection associated with staphylococcal septicemia in a newborn infant."

20. FANCONI, G. und A. WALLGREN:
Lehrbuch der Paediatrie 5. Aufl. 362 + 379 (1958)

21. FISCHER, J.W. and J.W. PATRICK:
Canad. med. Ass. J. 57, 260-266 (1947)
"The Isolation of Herpes simplex virus from a case of polioencephalitis."

22. FLAMM, H.: Thieme Verlag Stuttgart (1959)
"Die pränatalen Infektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Pathogenese und Immunologie."

23. FLORMAN, A.L. and R.L. MINDLIN:
Amer.J.Dis.Child. 83, 481-486 (1952)
"Generalized herpes simplex in an eleven-premature infant."

24. FRANCE, N.E. and M.J. WILMERS:
Lancet 1953, I (1953) 1181-1183
"Herpes simplex hepatitis and encephalitis in newborn twins."

25. GILLOT, F., J.C. SCHAEFER, J.J. DALAUT et A. SCHOUSBOE:
Presse med. 1958, 307-308 (1958)
"La maladie herpétique du nourisson et ses limites. A propos d'un cas."

26. GINDER, D.R. and C.M. WHORTON:
J.Pediatr. 39, 298-302 (1951)
"Herpes simplex encephalitis."

27. GOODPASTURE, E.W. and O. TEAGUE: Arbeit Nr. I
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 20, 400-401 (1923)
"The occurence of intranuclear inclusion bodies in certain tissues of the rabbit. inoculated directly with the virus of herpes labialis."

28. GOODPASTURE, E.W. and O. TEAGUE: Arbeit Nr. II
J.med.Res. 44, 121-138 (1923)
"Experimental production of herpes lesions in organs and tissues of the rabbit."

29. GRAY, A. and T.F. McNAIR SCOTT:
J.exp.Med. 100, 473-484 (1954)
"Some observations on the intracellular localisation of the virus of herpes simplex in the chick embryo liver."

30. HASS, G.M.: Amer.J.Path. 11, 127-141 (1935)
"Hepato-adrenal necrosis with intranuclear inclusion bodies."

31. HAYMAKER, W.: J. of neuropathologie 8, 132-152 (1949) "Herpes encephalitis in man."

32. HERZBERG, K.: Ztrbl. f. Hyg. u. Bakt. I Orig., 174 (1959) 38 "Herpesvirusnachweis im Gyrus cinguli einer Einschlußkörperchen-Encephalitis."

33. HJELT, L.; P. HALONEN, E. KASILLA and K. PETTINEN: Ann. paediatr. fenn. 2, 142-149 (1956) "Herpes simplex meningoencephalomyelitis with prolonged course."

34. HUNT, B.P. and E. O'B COMER: Amer. J. of Med. XIX, 5, 814-823 (1955) "Herpetic Meningo-Encephalitis Accompanying Cutaneus Herpes simplex."

35. JACCHIA, L.: Riv. Neur. 7, 507-556 (1934) "Sulla riproduzione sperimentale dell' eruzione erpetica nell' uomo e sulla cosidetta "meningite erpetica"."

36. JACK I and J. W. PERRY: Med. J. Austr. 46, II, 640 (1959) "Herpes simplex infection in the newborn."

37. JOCHHEIM, K. A. und M. KOCH: Fortschr. Neurol. 24/11, 579-609 (1956) "Das Virus des Herpes simplex und das Nervensystem."

38. KAUSCHE, G. A. und H. HOFFMANN-BERLING: Arch. Virusforsch. 4, 424 (1952) "Zur Morphologie des Achsenzylinders beim Warmblüter und seine Beziehung zu neurotropen Viren."

39. KAWAI, K., M. ARAHAMA, K. HIROTA and M. OKUDAIRA: Acta path. jap. 8, 251-262 (1958) "Generalized herpes simplex infection in a neonatal infant: a report of two Autopsie cases."

40. KERENYI, N., R. FAULKNER and E. PETITE: Canad. med. Ass. J. 81, 1011-1014 (1959) "Herpes simplex encephalitis. A fatal case."

41. KNIPPING, R.H. and A.W. DOWNIE:
Brit. med. J. I, 247-249 (1948)
"Generalized infection with the virus of herpes simplex."

42. KOPPISCH, E.: Ztrbl. Hyg. 117, 635-649 (1935)
"Die Erzeugung einer primären Myelitis des Lendenmarks durch intravenöse Injektion von Herpes-Virus."

43. LE TAN VINH: Rev. internat. d'Hépatol. 5, 1073-1082 (1955)
"Hépatite herpétique du nouveau-né."

44. LE TAN VINH, F. ALISON et M. LELONG:
Arch. franc. Pédiat. 12, 233-242 (1955)
"La maladie herpétique du nouveau-né."

45. LIPSCHUETZ, B.: Arch. f. Derm. u. Syph. CXXXVI, 428 (1921)

46. LÜTZENKIRCHEN, A.: Med. Klinik 1955, 1877 (1955)
"Viruserkrankungen der Haut und Fruchtschädigung."

47. McDOUGAL, R.A., P.R. BEAMER and S. HELLERSTEIN:
Amer. J. clin. Path. 24, 1250-1258 (1954)
"Fatal herpes simplex hepatitis in a newborn infant."

48. McKENZIE, D.: South Africa Med. J. 35, 133-135 (1961)
"Disseminated herpes simplex infection."

49. MILLER, O.B., C. ARBESMAN and R.L. BAER:
Amer. Arch. Dermat. 62, 477-490 (1950)
"Disseminated cutaneous herpes simplex. (Kaposi's varicelliform eruption.)"

50. MOZZICONACCI, P.: Rev. Prat. 8, 3695 (1958)
"Maladie herpétique du nouveau-né."

51. MOZZICONACCI, P., E. RIVRON et R. HABIB:
Rev. internat. d'Hépatol. 5, 1205-1222 (1955)
"Les hépatites à virus herpétique du nouveau-né."

52. NICOLAU, S. et O.D. NICOLAU:
C.R. Soc. Biol. (Paris) 98, 206-209 (1928)
"Sur les septinévrites provoquéss par le virus herpétique dans l'organisme du lapin."

53. NIKOLITSCH, M.: Arch. f. hyg. u. Bakt. 142, Heft 5 (1958) Arbeit Nr. I
"Experimentelle sympathische Herpes-Keratitis."

54. NIKOLITSCH, M. : Arch. f. Hyg. u. Bakt. 142, Heft 6 (1958) Arbeit Nr. II
"Histologische Veränderungen im sterilen Hirngewebe nach experimenteller Keratitis."

55. PAILLARD, R., WILDI, E. et WIRTH, J. :
Dermatologica (Basel) 100, 285 (1950)
"Herpès simplex du nouveau-né. (Complications encéphalites; mise en évidence expérimentale de l'agent causale.)"

56. PATTYN, S.R. and BOVY, P. :
Ann. soc. belge Méd. trop. 37, 6, 919-923 (1957)
"un cas d'encéphalites à virus herpètique."

57. PETTE, H. : Handb. der spez. Anat. u. Histol. 13, II, 494-510
"Herpesencephalomyelitis" (1959)

58. POINCLOUX, P. Librairie L. Arnette (Paris) (1923)
"L'herpès et ses rapports avec l'encéphalite dite léthargie."

59. PUGH, R.C.B., NEWNS, G.H., DUDGEON, J.A. :
Arch. Dis. Childh. 29, 60-65 (1954)
"Hepatic necrosis in disseminated herpes simplex."

60. QUILLIGAN, J.G. and WILSON, J.L. :
J. Laborat. clin. med. 38, 742-746 (1951)
"Fatal herpes simplex infection in a newborn infant."

61. RASMUSSEN, A.F., JAMES, J.R., MARSH, T. and BRILL, N.Q. :
Proc. soc. exp. biol. med. 96, 183 (1957)
"Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint."

62. STOKER, M.G.P. : Nature 182, II, Nr. 4648, S. 1525 (1958)
"Mode of intracellular transfer of herpes virus."

63. SMITH, M.G., LENNETTE, E.H. and REAMES, H.R. :
Amer. J. of Path. 17, 55-68 (1941)
"Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis."

64. THIEFFRY, S., MARTIN, C., DROUHET, V. et BOUCHARD, J. :
Arch. franc. pédiat. 12, 573-580 (1950)
"Encéphalite herpétique curable. Etude virologique et immunologique."

65. TOLENTINO, P., DE MATTEIS, F. :
Clin. pediatr. 35, 461-465 (1953)
"Primo-infezione erpetica con epatite a inclusioni nucleari (rilievo biopsico) in bambino di 4 anni."

66. TONGEREN, H. A. E. and DE YONG, J. G. Y. :
Ned. T. Geneesk 96, 871-877 (1952)
"Die Isolierung des Herpes simplex-Virus aus dem Gehirn eines Patienten mit akuter Encephalitis."

67. VIVELL, O., HITZIG, W. M. und CREMER, H. J. :
Helv. Paediat. Acta 12, II 127-146 (1957)
"Zur Klinik, Diagnose und Epidemiologie der Herpes simplex-Infektionen."

68. VORTEL, V. und HEROUT, V. :
Ztrbl. allg. Path. u. Path. Anat., 96, 50-51 (1957)
"Generalisierte Infektionen mit dem Virus des Herpes simplex bei Kindern."

69. WERNER, I. :
Diss. an der Derm. Univ. Klinik München (1961)
"Herpessepsis."

70. WHITMAN, L., WALL, M. J. and WARREN, J. :
J. Amer. med. Ass. 131, 1408-1411 (1946)
"Herpes simplex encephalitis."

71. WILDI, E. :
Rev. Neurol. 84, 201-229 (1951)
"Encéphalite herpétique du nouveau-né"

72. WILLIAMS, A. and JACK, S. :
Med. J. Austr. 42, 392-394 (1955)
"Hepatic necrosis in a neonatal herpes simplex-infection."

73. YOSHINO, K. :
J. Immunol. 76, 301-307 (1956)
"Infection of a one day-old fertile hen's eggs with herpes simplex virus."

74. ZARAFONETIS, C.J.D., SMADEL, J.E., ADAMS, J.W. and HAYMAKER, W.:
Amer.J.Path. 20, 429-441 (1944)
"Fatal herpes simplex encephalitis in man"

75. ZUELZER, W.W. and STULBERG, C.S.:
Amer.J.Dis.Child. 83, 421-439 (1952)
"Herpes simplex virus as the cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy."

G. LEBENSLAUF

Am 1. Mai 1935 wurde ich als Sohn der Eheleute Walter Michels und Elfriede, geb. André in Saarbrücken geboren.

Vom 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule, vom 10. bis 19. Lebensjahr die Staatliche Oberrealschule in Saarbrücken; an letzterer bestand ich am 22.6.1955 die Reifeprüfung.

Das Studium begann ich an der Universität des Saarlandes, an der ich nach 2 Semestern das Vorphysikum und nach 5 Semestern das Physikum ablegte. Nach einem weiteren Semester an der gleichen Universität studierte ich 2 Semester an der Universität Marburg.

Vom 9. bis einschließlich 11. Semester war ich an der Universität München eingeschrieben, an der ich auch am 8.6.1961 das medizinische Staatsexamen bestand.

Meine Medizinal-Assistententätigkeit erfolgte vom 1.7.1961 - 31.12.1961 an der Dr.Schreiber-Klinik München, vom 1.1.1962 - 31.3.1962 an der Dermatologischen Universitätsklinik München und vom 15.4.1962 bis heute in der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Saarbrücken.

74

75